UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1946 N° 24

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTOXICATION AIGUË PAR LE NITROBENZÈNE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 mars 1946

PAR

Maurice MAMAN

Membres du Jury { MM. ANDRIEU, *Président.* ; MOREL..... ; BOUNHOURE.. ; DARNAUD..... } *Assesseurs.* ; M. LASSERRE, *Suppléant.*

TOULOUSE

LES FRÈRES DOULADOURE

MAITRES-IMPRIMEURS

39, RUE SAINT-ROME

1947

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTOXICATION AIGUË PAR LE NITROBENZÈNE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1946 N° 24

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'INTOXICATION AIGUË PAR LE NITROBENZÈNE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 mars 1946

PAR

Maurice MAMAN

Membres du Jury — MM. ANDRIEU, *Président.*
MOREL..... } *Assesseurs.*
BOUNHOURE.. }
DARNAUD.....
M. LASSERRE, *Suppléant.*

TOULOUSE

LES FRÈRES DOULADOURE

MAITRES-IMPRIMEURS

39, RUE SAINT-ROME

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. CALVET.
ASSESSEUR ..... LEFEBVRE.
DOYENS HONORAIRES ..... BARDIER, GORSE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ESCAT.	MM. CAUBET.	MM. DALOUS.
RISPAL.	RIBAUT.	LAFFORGUE.
MOOG.	MAURIN.	SERR.
MÉRIEL.	ARGAUD.	

PROFESSEURS

Anatomie	MM. VALLOIS, CLERMONT
Histologie et embryologie	N.
Pathologie interne	MOREL.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Clinique médicale infantile et puériculture	SORÉL (R.)
Clinique de neurologie et de psychiâtrie	RISER.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique et max illo-faciale	CALVET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL (P.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Matière médicale	VINCENT.
Clinique obstétricale	GARIPUY.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Histoire naturelle	DELAS.
Médecine légale et Déontologie	PLANQUES.
Bactériologie, hygiène médecine sociale	ANDRIEU.
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Chimie biologique	MONNIER (P.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.
Obstétrique	GUILHEM.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GARIPUY.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaires aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Histologie	CALVET
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.).
Chimie biologique	MONNIER.
Chimie minérale	BLANC.
Stomatologie	CADENAT.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZER.
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET.
Bactériologie	LAPORTE.
Obstétrique	GUILHEM
Clinique de la tuberculose	MOREL. (L.)
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Médecine opératoire	DIEULAFÉ (R.).
Anatomie médico-chirurgicale	N.
Pharmacodynamie	BOUNHOURE.
Thérapeutique	N.
Médecine du Travail et Assurances sociales	BOUNHOURE.
Parasitologie	LASSERRE.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Clinique O. R. L.	CLAUX.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Histologie	MAYER.	Chirurgie	VIRENQUE. GRIMOUD. DIEULAFÉ RIEUNAU.
Médecine	DARNAUD. GÉRAUD, c GADRAT. DARDENNE. LAPORTE (J.).	Physique médicale	DAMBRIN (P.).
		Chimie	MARQUES. VALDIGUIE BLANC.
Anatomie	LAZORTHES.	Pharmacie	COUTURIER.
		Ophtalmologie	DEODATI.

Secrétaire de la Faculté..... M. DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Quelques pages aboutissement de longues années, commencement d'une vie nouvelle avec toutes ses conséquences.

Lignes qui consacrent une vie passée, des heures qui n'existèrent que par votre volonté, par votre sollicitude dictée par le meilleur de votre cœur (le seul bien qui me soit cher, qui me soit sûr).

Pour moi, vous avez désiré ce terme, ce terme qui est un début. Des jours viendront maintenant. Puissè je les remplir, les rendre beaux, utiles aux douleurs d'autrui.

Votre affection paternelle et si tendrement maternelle m'a soutenu, m'a aidé, seule force au milieu de pénibles traverses.

Ce travail qui est le vôtre, je vous le dédie de tout mon cœur filial, dites-vous bien qu'il est à vous plus qu'à moi.

A MA SŒUR FRANCINE

A MA SŒUR COLETTE

A MON FRÈRE PIERRE

A MA NIÈCE DANIELLE

A TOUS MES PARENTS

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A MADAME DUBIÉ

Toujours présente, Amie des bons et des mauvais jours, vous m'avez inlassablement prodigué votre grande bonté votre sollicitude et votre dévouement. Grâce à vous j'ai pu franchir avec succès l'étape des heures de danger, et, éviter les dangers des heures d'une vie d'étudiant trop libre.

Je vous remercie encore, avec toute ma reconnaissance et ma grande affection.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur de Bactériologie
Hygiène et Médecine Sociale
Médecin Chef de l'H. C. Sainte-Croix

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de reconnaissance et de profond respect.

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur BOUNHOURE

Médecin Chef de l'Hotel-Dieu
Chargé de Cours de Médecine Sociale
et de Médecine de Travail

Qui m'a confié ce sujet de thèse et m'a éclairé de ses précieux conseils.

En témoignage d'affectueux attachement et de reconnaissance pour tout ce que je lui dois.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur DARIAUX

Radiologue des Hopitaux de Paris

Qu'il veuille bien recevoir l'hommage respectueux de toute ma gratitude pour son précieux enseignement et sa grande bienveillance.

A MON JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur Louis MOREL

Professeur de Médecine Légale et de Déontologie

Monsieur le Docteur BOUNHOURE

Médecin Chef de l'Hotel-Dieu
Chargé de Cours de Médecine Sociale
et de Médecine du Travail

Monsieur le Docteur DARNAUD

Chergé de Cours de Bactériologie

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOYEN CALVET

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES MORTS POUR LA FRANCE
PENDANT LA GUERRE ET SOUS L'OCCUPATION

INTRODUCTION

Le développement industriel de ces cinquante dernières années et en particulier celui de la fabrication du Benzène et de ses dérivés (aniline, etc...) ont ouvert un nouveau chapitre de la pathologie du travail, dont l'intérêt sur le plan médico-social ne saurait être méconnu.

Parmi les dérivés des carbures benzéniques — halogènes, sulfonés, nitrés — les derniers doivent spécialement retenir l'attention des praticiens spécialisés dans la médecine du travail.

Le plus important, parmi eux, demeure sans contredit le nitrobenzène ($C^6H^5 — NO^2$) matière première de la préparation de l'aniline ($C^6H^5 — NH^2$). Ce corps que l'on peut retirer du goudron de houille, mais dont la source industrielle est la réduction du nitrobenzène, présente une assez grande toxicité due à son action sur les centres nerveux et surtout à son pouvoir de transformer l'hémoglobine des hématies en un corps inapte à transporter l'oxygène, la méthémoglobine.

Mais le nitrobenzène lui-même, générateur d'aniline dans les conditions que nous venons d'indiquer se comporte

de même comme un corps toxique. C'est un liquide non-miscible à l'eau et coloré en jaune, doué d'une forte odeur aromatique caractéristique qui rappelle celle de l'essence d'amandes amères, il est de ce fait assez souvent employé en savonnerie.

Les réducteurs, caractère important, sont susceptibles de le modifier profondément et de le transformer en hydroxylamine et même en amine primaire (en milieu acide). Cette réaction, terme d'une réduction énergique, pourrait être réalisée par l'organisme de l'animal.

Or, dans le cadre de la pathologie du travail on connaît de nos jours des *intoxications* aiguës, subaiguës ou même chroniques. Elles reconnaissent pour cause soit des accidents survenus au cours de la fabrication proprement dite (ruptures des installations mécaniques et principalement des conduites). Soit des imprudences réitérées des ouvriers, soit la méconnaissance des prescriptions d'hygiène industrielle.

Mais il s'en faut de beaucoup que ces diverses modalités épuisent le mécanisme pathogénique de tels incidents. L'intoxication peut relever parfois de l'usage immodéré ou dénué de toute surveillance de certains composés commerciaux à base de nitrobenzène — soit même à proprement parler d'un véritable accident tenant à une méprise grossière. Telle est l'intoxication par ingestion accidentelle de nitrobenzène — cette dernière, particulièrement rare, semble facilitée par l'éthylisme du sujet et même un état mental sérieusement déficitaire.

Quoi qu'il en soit, il s'agit là en règle générale, d'une éventualité peu fréquente mais dont les conséquences immédiates se révèlent d'une extrême gravité pour le sujet. — Une issue fatale est en effet à redouter à brève échéance, elle ne peut être évitée que dans les cas heureux où, le diagnostic précocément établi, permet un traitement d'urgence très énergique.

Les modalités de ce dernier doivent s'inspirer des notions tirées de la connaissance :

— de la voie d'introduction du toxique;
— du mécanisme propre de l'action toxique;

et aussi parfois : — de certaines données théoriques sinon doctrinales.

L'observation qui sert de base à ce travail en fournit une lumineuse démonstration.

Son intérêt véritable dépasse certainement le cadre anecdotique. Certes, le sujet, qui à moitié ivre, ingère un verre « d'essence de Mirbane », eut une grande chance ... Celle d'être transporté d'urgence en plein coma dans le Service de Médecine Générale de l'Hôtel Dieu où il put recevoir une heure à peine après l'accident, les soins éclairés et très énergiques d'un interne particulièrement dévoué et compétent.

Mais l'étude des faits cliniques, quasi expérimentaux et de la thérapeutique mise en œuvre, dont l'action, on ne saurait trop le dire, se révéla en l'espèce littéralement

merveilleuse, conduit en réalité à des conclusions autrement importantes. elle permet certaines hypothèses dont l'intérêt ne pourrait être méconnu.

On peut en effet retirer de cette étude certains enseignements d'une valeur indiscutable tant sur le plan physiopathologique que thérapeutique, tous deux intimement unis.

Ils permettent de mettre en lumière l'action surtout hémotoxique du nitrobenzène qui paraît au moins dans les cas semblables relevant d'une intoxication aiguë peu vulnérant en réalité pour le rein et le foie.

Cette action hémotoxique serait double — elle s'exercerait à la fois sur certaines hématies — réalisant l'hémolyse et sur l'hémoglobine d'un certain nombre d'autres corps globulaires, en bloquant la fonction respiratoire des globules rouges par transformation de l'hémoglobine — en methémoglobine — ce qui rend compte de la cyanose généralisée des intoxiqués.

De ce fait. on conçoit la valeur capitale de toute thérapeutique susceptible de « briser » le complexe méthémoglobique et de rénover le sang.

Certes, il ne s'agit là que d'hypothèses, mais elles permettent de mieux comprendre l'action du bleu de methylène et de l'hyposulfite de soude qui se révèlèrent en la matière comme des médicaments d'une valeur de premier ordre. C'est là le véritable intérêt de cette étude clinique qui à notre grand regret ne comporte du fait des circonstances, aucune étude expérimentale.

Dans l'élaboration de ce travail le plan que nous avons suivi peut être ainsi schématisé :

Exposé des observations cliniques :

Observation inédite de MM. Bounhoure et Monnier
Observations résumées colligées dans la littérature spécialisée.

Toxicologie du nitrobenzène :

A) Sa constitution chimique, ses modes de préparation ses usages industriels et commerciaux. Les sources de l'intoxication et la fréquence de l'intoxication.

B) Son étude pathogénique
voies de pénétration — action toxique — dose toxique.

Les formes cliniques de l'intoxication;
Le diagnostic de l'intoxication;
La thérapeutique de l'intoxication;
La prophylaxie;
Législation;
Les conclusions;

CHAPITRE I

Contribution à l'étude de l'intoxication aiguë par le nitrobenzène

Intoxication aiguë par ingestion accidentelle de nitrobenzène (essence de Mirbane commerciale) — traitement d'urgence — ictère et anémie tardifs — Guérison.

A) **Observation inédite de** MM. **Bounhoure et Monnier.**

Dans le service du docteur Bounhoure à l'Hôtel Dieu, on a eu récemment l'occasion d'examiner et de traiter un sujet présentant une intoxication aiguë par le nitrobenzène.

L'étude de cette intoxication présente un intérêt par la rareté en France de tels accidents.

Le 27 octobre 1945, dans la soirée du samedi, l'interne de garde est appelé d'urgence auprès d'un homme dans un état grave. Il s'agit d'une intoxication accidentelle. L'agent de ville et la personne qui accompagnent le malade racon-

tent que : E... Marcel, âgé de 56 ans, est employé à l'O. N. I. A. Il se livre aussi, clandestinement chez lui, à la fabrication de savons destinés au marché noir. Il saponifie de la végétaline provenant plus ou moins régulièrement des services du ravitaillement et le parfume ensuite avec de l'essence de mirbane qu'il se procure chez le droguiste pour en faire des savonnettes de toilette parfumées aux amandes amères.

Cet après-midi là, vers 18 heures, le sujet avait très soif.

Il avait vraisemblablement déjà bu quelques verres de vin et, toujours altéré, il prend la bouteille d'essence de mirbane et s'en verse un verre. Sans prêter attention à l'odeur forte et bien spéciale à ce nouveau cru, il en boit quelques gorgées, et, ce n'est qu'après avoir ingéré l'équivalent d'un verre à bordeaux environ, qu'il s'aperçoit de sa méprise et le dit à son entourage. Cependant, il ne s'inquiète pas outre mesure car il n'éprouve aucune sensation pénible et cette odeur si pénétrante n'a rien de désagréable; mais, pour faire descendre ce liquide bizarre et étancher sa soif persistante, il décide d'aller au café voisin déguster un apéritif. Il part, accompagné de quelques camarades, fait un détour, et au bout d'un quart d'heure à vingt minutes, soit une demi-heure environ après l'ingestion du toxique, il est pris subitement de malaises :

Il éprouve des maux de tête, des nausées, puis il vomit dans la rue, ces vomissements sont très pénibles, peu abondants, mais contenant un liquide d'odeur très forte d'amandes amères. Brusquement, il a des vertiges et tombe dans la rue sans connaissance.

On le ramène chez lui, son médecin immédiatement appelé le trouve dans le coma, il est cyanotique, son pouls est petit, sa respiration rapide. Le médecin pratique une saignée de 300 cc. environ et conseille l'entrée d'urgence à l'hôpital.

Nous nous trouvons alors en présence d'un coma complet. Ce qui frappe d'abord c'est la coloration bleue du visage un bleu foncé presque noir au niveau des lèvres, du nez, et des oreilles qui sont froides. Cela ne ressemble pas à une cyanose car la teinte tire plutôt sur le gris. Le reste du corps est également ardoisé, mais la teinte est moins intense. Les mains sont foncées, froides et les ongles bleu-noir.

Le pouls radial est imperceptible, à l'auscultation du cœur, les bruits sont mous, lointains et le rythme très rapide.

Le sujet est très dyspnéïque, la respiration est irrégulière sans ryhtme bien défini, courte et superficielle.

Malgré ce collapsus très marqué la Tension Artérielle humérale est encore à 8/4,5.

Il y a relachement des sphincters : le malade est souillé par ses urines et par une diarrhée profuse.

Les réflexes tendineux sont abolis.

Le reflexe cornéen extrèmement paresseux. Les pupilles sont dilatées et ne réagissent pas à la lumière.

Devant ce coma complet, une donnée anamnestique précise, il était juste de penser à une méthémoglobinemie intense et grave, la thérapeutique par les réducteurs fut appliquée aussitôt.

Il était à ce moment là 20 h. 30, donc 2 heures 30 après l'ingestion de l'essence de mirbane. Ayant considérés les vomissements du malade, on commence, sans lui faire de lavage d'estomac, par une première injection intra-veineuse de 20 cc de bleu de méthylène à 1 %. Il est intéressant de signaler au passage un tout petit point pratique : c'est l'extrême difficulté rencontrée pour faire cette injection intra veineuse et pourtant le sujet présentait des veines volumineuses et bien fixées, et d'autre part, une tension maxima à 8 ne peut être une explication suffisante; mais chaque fois que l'on pensait être dans le veine, le sang ne coulait pas et ne montait même pas dans la seringue par aspiration. Ce sang était noir épais et paraissant d'une viscosité très supérieure à la normale.

Une deuxième injection de bleu de méthylène à 1 % est pratiquée un quart d'heure après (20 cc) et, à la suite de cette injection on constate un *effet très net sur la dyspnée.* Rapidement la respiration devient plus ample, plus régulière. La fréquence s'établit aux environs de 20. Par ailleurs, le pouls radial est rapide mais bien frappé aux environs de 140.

Le malade est alors installé sous oxygénothérapie continue à 12 litres environ par minute, il y restera pendant 4 heures consécutives.

Vers 22 heures 30 l'état étant stationnaire, on pratique une injection intra veineuse de 40 cc. d'hyposulfite de soude à 25 % en 2 fois.

Sous l'effet de cette thérapeutique son état général parait

s'être nettement amélioré. Son teint s'est un peu éclairci, son visage est maintenant gris ardoisé il n'est plus bleu-noir. Sa respiration est à 16-18 ample et régulière. Son pouls à 100 bien frappé, sa tension 11 /5, 5, Les bruits du cœur sont normaux. Les réflexes sont présents.

On pratique une injection sous cutanée de coramine toutes les trois heures.

A 0 h. 30, sa tension est à 13 /7 et son coma se fait un peu plus vigile.

Vers 3 heures environ, il sort du coma.

Le lendemain matin le sujet est parfaitement présent, toujours aussi ardoisé, éprouvant une lassitude extrême et une inappétence absolue.

Ses urines fortement teintées en bleu ne contiennent ni sucre ni albumine. Ses crachats, car il présente quelques râles de bronchite, ne paraissent pas colorés.

Un tubage gastrique ramène 300 cc environ de liquide de stase à peu près inodore, tandis que l'haleine restera longtemps caractéristique.

Un interrogatoire un peu plus poussé montre un degré important d'éthylisme objectivé cliniquement : par un foie un peu volumineux des pituites habituelles et un sommeil normalement troublé.

Un examen complet ne montre rien de particulier : température à 37°, pouls à 80, tension artérielle 13 /7.

Les urines très foncées nettement urobilinuriques ne contiennent ni sucre ni albumine, quelques traces de porphyrines, elles sont assez rares, 0 litre 500 en 24 heures.

La rate est légèrement augmentée de volume. L'urée est à 0, 55.

L'état général est satisfaisant mais il persiste un certain degré d'inappétence et une extrême lassitude. Un examen de sang pratiqué le 29 octobre 1945 montre une anoxémie importante et une hyperleucocytose modérée.

G. R. 2.940.000
G. B. 20.000
Hb. impossible à apprécier par les méthodes usuelles en raison de la coloration foncée du sang.

Anisocytose marquée, poïkilocytose modérée : montrées par la lame de sang.

Polynucléaires	N	45
	E	1
Metamyélocytes		4
Myélocytes		3
Lymphocytes		13
Prélymphocytes		2
Lymphoblastes		12
Monocytes		2
Erythroblastes		8
Normoblastes		16

Au bout de trois ou quatre jours apparaît un léger ictère surtout net au niveau des conjonctives car les téguments restent toujours gris pâle. La rate est percutable, les urines contiennent de l'urobiline et des porphyrines en quantités importantes. Ces urines sont peu abondantes et très foncées. Les selles sont colorées. Le malade toujours très asthénique est légèrement subfébrile.

Un nouvel examen hématologique montre l'accentuation de l'anémie et de la réaction leucocytaire :

G. R.	2.380.000
G. B.	32.000
Hb.	impossible.

Anisocytose considérable, poïkilocytose très marquée. Anisochromie Polychromatophilie.

Polynucléaires	N	48
	E	2
Metamyelocytes		
Myélocytes		4
Lymphocytes		18
Monocytes		4
Erythroblastes		3
Normoblastes		21

Une ponction sternale pratiquée le 2 novembre montre une réaction myéloïde marquée avec présence de nombreux éosinophiles et surtout réaction intense de la série rouge. Présence de très nombreux erythroblastes et normoblastes. Rares mégaloblastes. Déformations considérables des hématies. Nombreuses figures de mitose.

Sous l'influence d'une thérapeutique purement symptomatique par l'Hépatothérapie et la médication ferrique on assiste à une amélioration très rapide de l'état général. La diurèse se rétablit, l'albuminurie disparaît, la température tarde un peu plus à revenir à la normale et persiste pendant les quinze premiers jours aux environs de 38° le soir.

Les examens hématologiques objectivent une amélioration très nette :

Examens du	8/11/45	5/12/45
G. R.	3.040.000	3.420.000
G. B.	6.200	4.400
H.b	80 %	
Vg.	1,3	
Polynucléaires N	77	50
E	0	4
Myélocytes	0	
Lymphocytes	14	43
Monocytes	7	3
Erythroblastes	0	
Normoblastes	2	

La thérapeutique tonicardiaque est poursuivie et l'alimentation progressivement reprise, mais le sujet est au début très anorexique.

Le malade a quitté l'hôpital le 14 novembre et a été revu par la suite à plusieurs reprises cliniquement en parfait état.

Telle est l'observation de ce malade, observation forcément très incomplète car au moment où le malade s'est présenté, la question de l'urgence de la thérapeutique primait toute autre investigation. Ce qui est intéressant dans cette étude, c'est que le diagnostic a pu être porté précocément parce que le malade s'est aperçu immédiatement de sa méprise.

Cette intoxication par l'ingestion d'une quantité importante de nitrobenzène a réalisé un tableau typique d'intoxication aiguë.

Après une période de latence de une demi-heure où le

malade n'a rien ressenti, les signes sont apparus brutalement : maux de tête, bourdonnements d'oreilles, accompagnés rapidement des signes nerveux de l'intoxication : vertiges, faiblesse générale, paresthésies, diminution précoce des réflexes et coma.

La cyanose ardoisée autre signe important de l'intoxication méthéglobinisante est alors apparue.

La thérapeutique par les réducteurs ayant été instituée d'urgence nous avons vu les signes nerveux rétrocéder rapidement alors que la cyanose a persisté plus longtemps.

Lors de l'entrée du malade dans la nuit du samedi 27 octobre, il a été impossible de faire un examen spectroscopique du sang et des analyses toxicologiques poussées. Cependant, par la suite, on a pu faire analyser un échantillon de l'essence de mirbane ingérée par le malade : c'était du nitrobenzène commercial à 98 %, point d'ébullition à 205° contenant des traces d'eau au début de la distillation.

A l'occasion de cette observation il nous semble intéressant d'étudier dans son ensemble la pathologie du nitrobenzène qui constitue le chef de file d'un groupe important de toxiques industriels : les poisons méthéglobinisants.

Les cas observés sont relativement rares, mais, si les intoxications professionnelles sont exceptionnelles, les intoxications accidentelles ont tendance à devenir plus fréquentes surtout depuis la guerre qui a créée une pénurie de matières premières obligeant à utiliser l'essence de mirbane dans de nombreuses industries et parfois même à l'utiliser comme succédané de certains produits.

On a pu réunir à l'occasion de cette étude un certain nombre de cas d'intoxications par le nitro benzène :

B. **Observations résumées colligées dans la littérature spécialisée — Intoxications par ingestion.**

a) Quelques observations de suicides par le nitrobenzène :

1° M. Barthe relate le suicide d'un jeune homme de 19 ans qui absorba 20 gouttes de nitrobenzène. Cette dose amena une mort rapide.

2° Voll en 1936, signale un homme de 48 ans qui dans un but de suicide ingéra 200 cc de nitrobenzène. Il manifesta une intoxication aigue qui guérit après une thérapeutique précoce et intensive.

3° Algren décrit un suicide par ingestion de 100 cc de nitrobenzène qui amena la mort en 4 ou 5 heures avec des symptômes de paralysie respiratoire.

b) Quelques cas d'ingestion accidentelle :

1° Cordonne et Vallee ont publié l'histoire d'un confiseur âgé de 50 ans. Il absorba accidentellement pendant son travail une petite quantité d'essence de mirbane et mourut en quelques heures. Le toxique fut retrouvé dans l'estomac et les organes abdominaux.

2° En 1935, le docteur Shackter observe deux cas d'empoisonnement curable chez des enfants ayant avalé une huile purgative parfumée avec de l'essence de mirbane.

3° Jolin a publié l'observation de trois ouvriers

qui boivent un soir du punch qu'ils ont préparé avec de l'eau chaude et du nitrobenzène, ils s'endorment ensuite paisiblement et deux d'entre eux meurent sans se réveiller.

4° Rothe a publié l'observation suivante : « Vers dix heures du matin se présente chez moi une femme titubant, le visage cendré, les yeux demi clos qui me raconte avec difficulté que deux heures auparavent elle a bu du café dans lequel un enfant avait versé une petite bouteille d'essence de mirbane destinée à parfumer des gâteaux. (environ 3 grammes de nitrobenzène).

A peine a-t-elle dit cela qu'elle tombe de sa chaise sans connaissance avec les yeux tournés convulsivement à droite, le pouls sensible un peu accéléré.

Injection d'éther, de camphre, excitants cutanés sans résultat. Malgré la contracture des machoires, je pus introduire la sonde stomacale, évacuer le contenu de l'estomac qui sentait fortement l'amande amère et laver assez longtemps.

Au bout de deux heures environ, la conscience revint un peu et la femme qui était encore complètement paralysée fut conduite à l'hôpital.

Le lendemain elle avait repris pleinement conscience mais avait tout oublié depuis son entrée chez moi.

Elle est restée très faible pendant plusieurs jours. »

5° Le Professeur M. Fabre a étudié aussi le cas d'un jeune homme de seize ans, qui au cours d'un épisode grippal absorbe une infusion que sa grand mère lui avait préparée. Or, cette dernière, par suite d'une erreur de flacon

avait versé dans sa tasse une demi cuillerée à café d'essence de mirbane au lieu de l'essence de menthe qu'elle se proposait de lui donner.

Ce jeune homme trouvant à l'infusion un goût désagréablen n'en absorbe que deux ou trois gorgées vers 15 heures. Ces deux ou trois gorgées représenteraient environ 1 gr. d'essence de mirbane. Environ trois heures après l ingestion le malade éprouve quelques nausées suivies de vomissements alimentaires, il se plaint de céphalées, et la cyanose commence à apparaître aux extrémités.

Vers 18 heures, l'erreur de flacon étant reconnue, le médecin est appelé. Il fait une saignée d'un demi-litre, ordonne des vomitifs qui déclanchent des vomissements caractéristiques par leur ordeur de nitrobenzène. Il préconise un purgatif, du solucamphre, de la caféine et fait faire de l'oxygénothérapie. Malgré ce traitement énergique la cyanose persiste et même s'accentue.

Vers 22 heures les lèvres et les oreilles présentent une teinte ardoisée, les extrémitées des doigts sont bleues, le pouls est à 100, la température à 39°, mais absence de signes respiratoires et de signes neurologiques.

Le sang retiré par ponction est noirâtre, fluide et l'examen spectroscopique révèle le spectre de la méthémoglobine.

Les urines contiennent de l'acide paraamynophénylsulfurique. Après oxygénation intensive, lavements évacuateurs, tonicardiaques, et trois transfusions en deux jours, le malade se rétablit progressivement.

Intoxications par voies respiratoires.

1° Dans le service du Docteur POLLET à l'hôpital COCHIN a été observé un cas d'intoxication par inhalation de nitrobenzène. La malade âgée de 47 ans, bacillaire reconnue vient consulter le 5 juin 1944, pour cyanose de la face et des mains, et une forte polypnée. Trois jours auparavant elle avait acheté quelques sachets d'une poudre insecticide pour détruire les punaises qui infestaient sa chambre, ce même jour, elle avait répandu sur son matelas le contenu d'un sachet. Une forte odeur d'amandes amères s'était répandue dans la pièce et dans la soirée cette odeur était devenue si pénétrante que la malade dut ouvrir sa fenêtre avant de se coucher.

Le lendemain matin, la malade se réveille vers 5 heures, très fatiguée, la tête lourde, elle essaye de se lever mais est prise de vertiges et de nausées. Elle constate que ses mains sont violacées. Elle présente alors une dyspnée permanente et éprouve une soif intense en même temps qu'une âcretée désagréable dans la bouche. Elle va consulter ce jour même au dispensaire de son quartier qui l'envoie à COCHIN.

A l'entrée, elle présentait une cyanose noirâtre des mains, des doigts, du nez, des oreilles, des lèvres et des pommettes. Respiration rapide et profonde. La malade tousse et crache. L'auscultation révèle des râles humides disséminés dans les deux poumons. La température est à 40°. Le pouls rapide à 140, tachycardie. Tension artérielle 9,5 / 6. Foie normal, rate non percutable. Urines foncées sans sucre ni albumine.

Considérant le passé bacillaire de cette femme, la malade

fut dirigée vers la centre de phtysiologie ou l'évolution a été courte et bénigne. Cependant on a fait une enquête sur cette poudre insecticide, la formule en fut établie : c'était du blanc d'Espagne imprégné de 1 % de nitrobenzène ou essence de mirbane et d'une quantité suffisante de colorant vert. Chaque sachet contenait 18 à 20 grammes de ce mélange et présentait donc une nocivité qui ne peut-être attribuée qu'au nitrobenzène.

La malade examinée étant une bacillaire qui présentait des lésions bilatérales son hématose se trouvait être considérablement réduite et la source la plus réduite de vapeurs toxiques l'exposait plus particulièrement à cette intoxication.

2° Escallon en 1917, signale les accidents observés chez un militaire à la suite de l'emploi d'un produit commercial antiparasitaire.

Ce soldat avait répandu 60 cc du produit en question sur le membre inférieur gauche. Aux dires de ses camarades, il s'était enveloppé dans ses couvertures y compris la tête et endormi ainsi. Au matin, il présenta des signes très nets d'intoxication : cyanose très marquée des lèvres, céphalgie, pouls rapide, urines rares et foncées.

L'analyse du produit montra qu'il était constitué par un mélange de mononitrobenzène et de benzène industriel. Le malade ayant dormi dans une véritable atmosphère constituée par les vapeurs de ces deux corps volatils a présenté tous les signes de l'intoxication nitrobenzènique parmi lesquels : cyanose des muqueuses de la bouche, des

lèvres et des gencives — l'odeur d'amandes amères exhalée par le malade — constituent les traits les plus caractéristiques.

3° Cas publiés à Lyon par M. Chambon : Intoxication chez des peintres en bâtiment ayant utilisé une peinture à l'huile où l'essence de mirbane avait été utilisée en remplacement de l'essence de térébenthine.

a) Un ouvrier triture le pigment avec l'essence de mirbane dans une pièce assez étroite insuffisamment aérée. Rapidement il se sent indisposé et sort à l'air libre. Il est pris de vertiges, tombe dans la rue, on le conduit à l'hôpital. Il est sans connaissance, très cyanosé et son haleine dégage une forte odeur d'amandes amères.

L'examen du sang montre une forte méthémoglobinisation. Soumis à une oxygénothérapie intensive, il guérit.

b) Un peintre badigeonne depuis trois jours une vaste salle avec une peinture à l'essence de mirbane. Au cours de son travail, brusquement, il tombe sans connaissance. Il est comateux, cyanose ardoisée des téguments et des muqueuses. On pratique une transfusion, une oxygénothérapie intensive et le malade se rétablit lentement.

Intoxications par voie cutanée.

1° Lewin signale plusieurs observations d'intoxications pat l'emploi répété de savonnettes parfumées à l'essence de mirbane et ayant provoqué de la cyanose et des dermatites.

2° Feitag relate un cas mortel par utilisation d'une crème à chaussures.

3° H. Temming signale des phénomènes d'intoxication provoqués chez les nourrissons par les marques colorées du linge. Dans son service, à Braunschiwg des nourrissons bien portants tombaient brusquement malades en l'espace de 36 heures, et présentaient des symptômes de cyanose identiques.

L'examen du linge donna l'explication de ces intoxications qui apparaissaient après usage de molletons neufs non encore lavés et qui avaient été timbrés avec un colorant contenant de l'aniline et du nitro benzol. Ces signes duraient quelques heures et disparaissaient sans laisser de suites facheuses.

Leur action se faisait sentir sur les nourrissons sans qu'il y ait eu absorption par voie digestive. Le poison est absorbé par la peau — le contact direct avec le colorant est indispensable. Lorsque l'enfant aspirait les vapeurs émises pendant l'évaporation du colorant, les manifestations d'intoxication étaient accélérées.

Le simple repassage des linges atténuait l'action toxique sans toutefois la supprimer. Pour le rendre inoffensif il fallait faire subir au molleton un lavage de 24 heures avec ébullition et séchage à l'air pendant 12 heures.

CHAPITRE II

Toxicologie du nitrobenzene

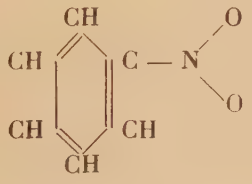
Constitution chimique.

Le nitrobenzène découvert en 1834 par E. MITSCHERLICH a été préparé en petite quantité à partir du benzène en 1847 par MANSFIELD en Angleterre et COLLAS en France.

En raison de son odeur il a été utilisé comme succédané de l'essence naturelle d'amandes amères dans la parfumerie et mis dans le commerce sous le nom d essence de mirbane.

La fabrication, en grand, du nitrobenzène coincide avec l essor de l'industrie des couleurs d'aniline (1856) où il constituait tout d'abord le plus important des produits intermédiaires et finals. Aujourd'hui encore sa fabrication et son emploi sont presque en entier du domaine de cette industrie. La guerre et la formation de stocks d'explosifs l'ont fait utiliser intensivement.

La formule du nitrobenzène est : $C^6H^5NO^2$



C'est un composé organique dérivé des hydrocarbures benzéniques. Le groupement NO^2 étant lié au 6e carbone du noyau benzénique.

C'est un liquide huileux, à peine jaunâtre, brunissant rapidement, son odeur rappelle grossièrement celle de l'essence d'amandes amères. Il est plus dense que l'eau. $D_{15} = 1{,}186$ tandis que l'essence d'amandes amères à pour $D_{15} = 1{,}045$ à $1{,}060$. Il bout à 209°,4 (essence d'amandes amères Eb = 180°).

Insoluble dans l'eau le nitrobenzène se dissout en toutes proportions dans l'alcool, l'éther et le benzène. Il n'est pas explosible et se laisse difficilement entraîner par la vapeur d'eau.

Sa principale propriété analytique est sa transformation en aniline, facile à identifier avec beaucoup de sensibilité.

Ses homologues et dérivés les plus importants au point de vue technique sont les nitrotoluènes, nitroxylènes et les nitrochlorobenzènes.

Nitrotoluènes composés : ortho, méta } liquides
para — solide.

Ces produits sont peu entraînables par la vapeur d'eau, à peine solubles dans l'eau mais facilement solubles dans l'alcool et l'éther.

Nitroxylènes : il y en a cinq en partie liquide en partie solide présentant les mêmes conditions de solubilité que les nitrobenzènes.

L'ortho et le para chloronitrobenzènes sont des produits

solides ayant les mêmes propriétés de solubilité que le nitrobenzène.

Modes de préparations.

Principe. — Par nitratation du benzène au moyen de l'acide nitrique.

Le groupement NO^2 vient prendre la place d'un H du noyau benzénique.

$$C^6H^6 + NO^3H \rightsquigarrow C^5H^5NO^2 + H^2O$$

La formation d'eau qui accompagne cette réaction amènerait peu à peu la dilution de l'acide nitrique et en conséquence l'arrêt prématuré de la réaction. D'où nécessité d'utiliser un mélange d'acide sulfonitrique avec un excès de benzène pour éviter d'aboutir au dinitrobenzène.

Premier Procédé. — Dans des appareils nitreurs en fer ou en fonte munis d'agitateurs, de serpentins à réfrigération et de thermomètres. Dans l'appareil contenant la quantité de benzène purifié (par distillation fractionnée) on fait tomber lentement le mélange acide qui s'écoule d'un récipient placé au dessus.

Si la réaction est bien conduite, il n'y a pas de dégagement de gaz nitreux. Toutefois, les appareils nitreurs et les récipients à acide sont en pratique munis de conduites d'évacuation pour les gaz toxiques qui se dégageraient dans le cas d'un mauvais fonctionnement de l'appareil.

Le nitro benzène brut est envoyé sous pression dans un bac pour être lavé (sous brassage) et débarrassé des traces d'acide à l'aide d'une lessive ou d'une solution de carbonate

de soude. Par le repos, le nitrobenzène se dépose au fond du bac. On le décante et on le soumet à deux distillations successives pour obtenir un nitrobenzène pur utilisé pour la fabrication de l'aniline.

Soumis à une troisième distillation dans le vide, le nitrobenzène très pur obtenu est utilisé dans l'industrie de la parfumerie.

Deuxième Procédé. — Où la nitratation du benzène se fait par procédé continu dans des appareils fermés. Il y a mélange à parties égales du benzène et de l'acide sulfonitrique.

Ce procédé automatique présente : l'avantage de necessiter des appareils complètement fermés et d'un volume relativement réduit par rapport au rendement, et de réduire considerablement le danger d'explosion.

Malgré ces avantages ce procédé est encore peu employé jusqu'à présent.

Troisième Procédé. — Par nitration des vapeurs de benzène au moyen d'oxyde d'azote à 300° ou 350°.

Par nitratation du benzène même au moyen de nitrate de soude et d'acide sulfurique à 90°.

Procédés qui sont actuellement presque totalement abandonnés.

USAGES INDUSTRIELS ET COMMERCIAUX

Le nitrobenzène, ses homologues et ses dérivés sont presque exclusivement utilisés dans l'industrie chimique,

mais, il trouve aussi une multitude de petites utilisations dans différentes industries.

A) **Dans l'industrie chimique.**

1° C'est un des produits intermédiaires essentiel de la fabrication de l'aniline de formule voisine $C^6H^5NH^2$. L'aniline est obtenue par réduction du nitrobenzène dont c'est l'utilisation la plus importante.

2° Le nitrobenzène, ses homologues et dérivés sont soumis à une nouvelle nitratation quand ils doivent servir à la fabrication d'explosifs hautement nitrés et en particulier du Dinitrobenzène.

3° Au même titre que les dérivés nitrés du toluène il est employé pour préparer les dérivés du tryphényl méthane et de la fuschine où il sert en même temps de matière première et d'agent oxydant.

4° Il joue un rôle dissolvant dans la préparation des colorants dérivés de l'anthracène et on le récupère alors par distillation.

5° Il est également employé comme produit de départ dans la préparation du méta chloronitrobenzène, de l'acide méta-nitro benzène sulfonique, de l'acide méta-nilique, etc...

Ces utilisations dans l'industrie chimique provoquent rarement des cas d'intoxications professionnelles et cela en raison :

— de l'étanchéité des appareillages;

— des mesures prises dans les usines.

B) **Industries utilisant le nitrobenzène.**

Ces utilisations donnent lieu à des cas d'intoxications accidentelles plus fréquents en raison de l'ignorance des gens qui l'emploient sans précaution, non seulement au cours de la fabrication des produits où entre le nitrobenzène mais aussi lors de l'utilisation de ces produits par le public.

La désignation de tels produits sous le nom « d'essence de Mirbane », « d'essence d'amandes amères » a comme conséquences qu'ignorant leurs propriétés toxiques, le public utilise ces substances sans prendre les précautions nécessaires.

En raison de son odeur le nitrobenzène est utilisé en petite quantité mais sur une grande échelle comme un produit parfumant :

1° *Dans la fabrication :*

des savons à bon marché;
de la parfumerie;
des pommades;
des lotions capillaires;

2° *Dans les produits d'entretien :*

pâtes à cirage;
pâtes à polissage;
poudres insecticides.

3° Dans certaines mixtures employées dans des régions de France pour recouvrir les cadavres dans les cercueils (intéressant pour l'expert à cause de l'odeur que le nitrobenzène donne aux viscères).

4° Dans l'alimentation où on l'utilise comme succédané de l'essence d'amandes amères, afin de parfumer la pâtisserie (masse-pain) dans la confiserie. Dans certaines liqueurs à bon marché faussement dénommées « Kirsch. »

5° Dans le bâtiment le nitrobenzène a été utilisé comme succédané de l'essence de térébenthine dans la peinture à l'huile, comme dissolvant de vernis, enduits.

6° Dans la pharmacie pour parfumer certaines huiles purgatives.

SOURCES D'INTOXICATIONS

Actuellement les cas d'intoxication professionnelles dans l'industrie chimique sont devenus extrêmement rares en raison de l'étanchéité des appareils et des mesures de protection prises dans les usines. Cependant, la facilité de résorption du nitrobenzène par la peau explique pourquoi celle-ci est la plus importante voie d'entrée du toxique :

L'ouvrier, porte des vêtements souillés par les éclaboussures et les condensations des vapeurs contenues dans l'air. Ses vêtements lors de défauts de fonctionnement ou explosion d'un appareil peuvent être imprégnés par le toxique, et il se peut aussi qu'il y ait un manque de propreté de la part de l'ouvrier qui ne change pas assez souvent ses vêtements de travail.

Le risque d'intoxication par contact (souillure) au cours de la technique est relativement faible parce que la grande industrie où a lieu la fabrication et où on utilise ultérieurement le produit, n'emploie que des appareils complètement

fermés et une tuyauterie étanche. Mais, s'il arrive des défauts de fonctionnement ou si l'on procède au nettoyage ou à la mise au point des appareils notamment lors des travaux de soudure au plomb, etc... les risques d'intoxication aiguë deviennent plus grands, soit par les souillures extérieures, soit par inhalation des vapeurs. Ce risque est tout de même limité par un système de soufflage, d'aspiration avant la descente de l'ouvrier, et parce que celui-ci au cours d'un travail interrompu fréquemment reçoit régulièrement de l'air frais.

D'autre part, les vapeurs provenant de petites fuites dans les appareils nitreurs et de distillation, ou bien celles dégagées au cours de l'écoulement de l'acide de nitration ou des liquides de lavage expliquent l'incidence des troubles chroniques chez les travailleurs du nitrobenzène plus élevée que chez les travailleurs de l'aniline.

Dans l'utilisation des produits à base de nitrobenzène vendus dans le commerce, les cas d'intoxications sont très fréquents. Le bureau international du Travail publie qu'en 1905, sur 28 cas, 9 sont d'origine professionnelle et les autres d'origine accidentelle (par utilisation de parfums et de produits d'entretien — par ingestion directe du toxique dans un but d'avortement, de suicide ou tout simplement par erreur de flacon comme dans le cas que nous avons relaté).

FRÉQUENCE DE L'INTOXICATION

Il est très difficile de donner une statistique des cas d'intoxication par le nitrobenzène étant donné que dans les

rapports des inspecteurs et dans les statistiques concernant la réparation des maladies professionnelles ces cas sont présentés le plus souvent avec les cas d'intoxication par le benzène et ses nitro-amino-dérivés.

Spinner a réuni au cours d'une période de 35 ans 160 cas d'intoxications dont 31 mortels, tant dans la vie privée que dans l'industrie.

Grandhome a réuni 60 cas dont 24 mortels.

Adam a réuni 15 cas dont 3 mortels par ingestion;
6 cas dont 2 mortels par inhalation;
2 cas dont 1 mortel par voie transcutanée;
5 cas où il y eut intention de suicide ou avortement issue fatale dans une proportion très élevée.

Dans ces 28 cas réunis par Adam, 9 étaient d'origine professionnelle.

ETUDE PATHOGENIQUE

VOIES DE PÉNÉTRATION

Le toxique pénètre dans l'organisme par voie digestive; par voie respiratoire; par voie transcutané.

a) *Par voie digestive.* — La voie digestive n'a d'importance que dans les cas d'accident. Plusieurs fois les ouvriers de l'industrie chimique ont été victimes de graves intoxica-

tions aiguës parce que non avertis des propriétés toxiques du nitrobenzène, ils en avaient avalé de grosses quantités par suite de son odeur agréable. La cas que nous avons décrit illustre bien cette intoxication accidentelle par ingestion.

b) *Par voie respiratoire.* — La voie respiratoire est très importante dans ces cas d intoxication. Nous savons en effet que le nitrobenzène est méthémoglobinisant et agit directement sur l'hémoglobine ce qui empêche l'oxygénation du sang et par conséquent la vie.

Dans l'industrie chimique, nous avons vu les risques courus par les ouvriers qui peuvent respirer des vapeurs par suite des fuites accidentelles dans les appareils nitreurs ou de distillation, risques au cours du nettoyage et de la mise au point des appareils.

Mais on rencontre beaucoup plus souvent des cas d'nitoxication accidentelles dans l'utilisation des produits fabriqués qui contiennent du nitrobenzène.

c) *Par voie transcutanée.* — Dans les intoxications aiguës professionnelles, la peau est la plus importante voie d'entrée du toxique.

Le nitrobenzène se résorbe facilement par la peau, ceci s'explique car la peau contient des substances lipo des pour lesquelles le nitrobenzène a une grande affinité.

Dans l'industrie chimique, le contact avec la peau se fait, par : des éclaboussures des condensations de vapeurs contenues dans l'air; la malpropreté de l'ouvrier qui conserve longtemps les mêmes vêtements de travail.

Comme nous l'avons dit ces cas d'intoxication dans l'industrie chimique, sont plutôt rares et c'est dans l'utilisation des produits préparés à base d'essence de mirbane que l'on notera des cas d'intoxication individuelle.

ACTION TOXIQUE

L'action toxique du nitrobenzène s'exerce :

Surtout sur le sang et en particulier sur l'hémoglobine;
Sur le système nerveux central;
Sur le système nerveux périphérique.

« Si la lésion sanguine se place en général au premier plan, au point de vue pathogénique et clinique les symptômes nerveux, notamment dans les cas graves ou suraigus sont beaucoup plus marqués et plus violents que dans l'intoxication par l'aniline ou par les autres bases aromatiques » (Curshmann).

Action sur l'hémoglobine. — L'action du nitrobenzène sur l'hémoglobine se traduit par la transformation de celle-ci en méthémoglobine.

Le méthémoglobine est un pigment sépia, sa présence confère au sang un spectre particulier. Le sang contenant de la méthémoglobine est inapte à l'hématose lorsque le taux de la méthémoglobine est de 66 %. Il y a mort par asphyxie d'où la caractéristique de l'intoxication méthémoglobinisante : cyanose très marquée, coloration gris-bleue de la peau et des muqueuses — et une nuance sombre du sang artériel.

Mais l'hémoglobine oxydée qui constitue la méthémoglobine peut, sous l'action de réducteurs reprendre sa forme d'hémoglobine.

Qu'est-ce que la méthémoglobine?

Le pigment sanguin existe dans le sang circulant sous forme d'oxyhémoglobine et de carboxyhémoglobine. Sous l'action d'un oxydant l'oxyhémoglobine et le carboxyhémoglobine se transforment en méthémoglobine en même temps que de l'O^2 d'une part et de l'oxyde de carbone CO d'autre part sont libérés :

Oxyhémoglobine + oxydant = méthéglobine + O^2
Carboxyhémoglobine + Oxydant = méthémoglobine CO

Les hémoglobines sont formées d'un groupement prosthétique de constitution tétrapyrolique où porphyrique et d'une globine. Les porphyrines ont la propriété de s'unir aux métaux — ici le fer par le N pyrolique. Le fer peut-être à l'état ferreux Fe^2 ou à l'état ferrique Fe^3. La méthémoglobine étant un hémoglobine oxydée le fer y est passé de l'état ferreux à l'état ferrique.

Le fait que l'hémoglobine se charge d'oxygène dans le sang artériel n'est pas une réaction d'oxyydation de l'oxhémoglobine (où le fer est à l'état ferreux Fe^2) le transforme en méthémoglobine et de ce fait libère de l'oxygène en même temps que le fer est réduit de l'état ferreux à l'état ferrique.

Le sang s'appauvrit ainsi en oxygène et la vie est incompatible lorsque le sang a perdu les 2 3 de son aptitude à fixer l'oxygène.

La méthémoglobine qui se forme sous l'action des poisons sanguins est et reste intracellulaire. Elle ne sort pas des globules rouges. Elle constitue d'ailleurs une formation réversible le fer qui y est trivalent redevient au contact des humeurs de l'organisme peu à peu bivalent et cela dans un délai de 18 à 24 heures. On pourra de ce fait appliquer aux intoxications par les poisons méthémoglobinisants la thérapeutique générale des troubles de l'oxygénation surtout à la période initiale des symptômes.

En résumé, nous voyons que :

L'hémoglobine et la méthémoglobine participent à des phénomènes d'oxydoréduction au cours desquels la méthémoglobine joue le rôle d'oxydant et se réduit en hémoglobine tandis que l'hémoglobine peut être oxydée en méthémoglobine et jouer un rôle de réducteur. Il s'agit d'une oxydation du premier degré caractéristique par la perte d'un électron et l'augmentation de la valence du fer. Ce changement de valence étant réversible ce qui est capital.

On pourrait schématiser celà par le tableau suivant :

$$\text{Hémoglobine} = Fe_2 + \text{Globine}$$

$$\text{Méthémoglobine} = Fe_3 + \text{Globine}$$

$$\underset{Fe_2}{\text{Hémoglobine oxydée}} \rightsquigarrow \underset{Fe_3}{\text{Méthémoglobine}}$$

$$\underset{Fe_2}{\text{Méthémoglobine réduite}} \rightsquigarrow \underset{Fe_2}{\text{Hémoglobine}}$$

$$\underset{Fe_2}{\text{Hémoglobine}} + O \rightsquigarrow \text{Oxyhémoglobine} + Fe_2$$

$$\underset{Fe_2}{\text{Oxyhémoglobine}} + \text{oxydant} \rightsquigarrow \underset{Fe_3}{\text{Méthémoglobine}} + O$$

Les produits de désintégration de la méthémoglobine.

Cette réaction n'ayant pas lieu « in vitro » ne peut être attribuée au nitrobenzène même.

Letheby a émis l'opinion d'après laquelle le nitrobenzène se réduirait dans l'organisme en aniline et qu'il s'agirait au fond d'une intoxication par l'aniline. Cette opinion a été contredite par Filehnl et par Erich Meyer qui a été le premier à prouver que la plus grande partie du nitrobenzène se transforme dans l'organisme en para amidophénol éliminé par l'urine en conjonction avec les acides sulfuriques et glycuronique.

A côté du para amidophènol, il se formerait aussi de petites quantités d'orthoamidophénol (Brat).

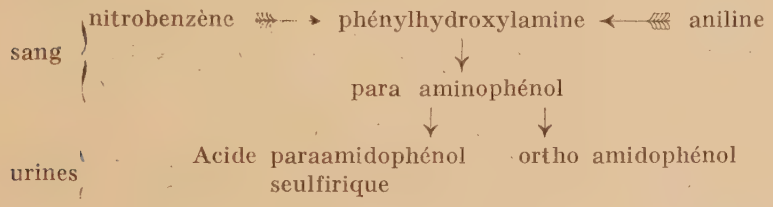
Le produit principal de transformation est donc le même qu'avec l'aniline. Cependant, une petit quantité de nitrobenzène non transformé s'élimine en partie par la respiration et en partie par l'urine où il peut être décélé par son odeur caractéristique et par analyse chimique.

Dans l'intoxication expérimentale, on a pu déceler à côté du para amidophénol du paranitrophénol qui se transforme aussi facilement en paraamidophénol.

Donc, on n'a pas trouvé d'aniline et l'on pourrait peut être conclure que la transformation du nitrobenzène en paraamidophénol se fait vraisemblablement en passant par le paranitrophénol. Ce qui peut donner lieu comme produits intermédiaires de la réduction de groupements nitrés à des corps intermédiaires ayant un grand pouvoir méthémoglobinisant (nitrosophenol et chinonimine (Heubner).

D'après les recherches récentes de Lipschits sur la dé-

sintégration du nitrobenzène il est très probable que la tra sformation s'effectue en passant par la production intermédiaire du phénylhydroxylamine qui a un grand pouvoir méthémoglobinisant. Au cours de cette transformation il se forme d'abord, par une sorte de processus d'intoxication, des produits intermédiaires — en principe peut être les mêmes pour tous les nitro et amino dérivés agissant sur l'hémoglobine — qui attaquent celle-ci et réduisent l'oxyhémoglobine.



En résumé : pour la plupart des auteurs, c'est la phénylhydroxylamine qui serait responsable de l'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine.

Le phénylhydroxylamine est ensuite décomposé en paraaminophénol, éliminé dans les urines sous forme d'acide para amido phénol sulfurique pour la plus grande part et aussi un peu sous forme d'orthoamidophénol, seule une trés petite quantité de nitrobenzène est rejetée en nature dans l'air expiré.

La méthémoglobine ne peut dépasser un certain taux dans le sang sans entraîner la mort.

Le coefficient d'empoisonnement de Balthazard et Niclous qui est le rapport de l'hémoglobine oxydée à l'hémoglobine totale, se produit en général à 0, 66 au mo-

ment de la mort quand les deux tiers du pigment ont perdu leur fonction respiratoire. Le même coefficient existe dans l'intoxication oxycarbonée.

En réalité, à l'état normal, il existe toujours un quantité très faible de méthémoglobine dans le sang circulant. Cette quantité est d'ailleurs variable suivant les espèces. Elle serait par exemple plus considérable chez le rat que chez l'homme. Sa présence en fait un coprs intermédiaire de la destruction de l'hémoglobine. Il semblerait que le corps humain possède des facteurs qui s'opposeraient à son accumulation car celle-ci, se trouve réduite, au fur et à mesure de sa formation.

Action sur les hématies. — L'action destructive du nitrobenzène est beaucoup plus marquée que celle de l'aniline et des bases aromatiques correspondantes. Cette différente intensité de l'action toxique peut-être expliquée par une plus grande affinité sélective du nitrobenzène pour les lipoïdes, et par une plus lente désintoxication au cours du métabolisme.

On peut aussi envisager le fait que les nitrodérivés aromatiques détruisent d'abord les hématies et seulement alors transforment l'hémoglobine libre en méthémoglobine tandis que la transformation par les bases aromatiques doit se faire à l'intérieur des globules rouges (Brat-Curschmann).

Il est toutefois plus vraisemblable que la formation de la méthémoglobine a lieu dans les deux cas : d'abord, dans les hématies intactes, mais que dans l'intoxication par le dérivés nitrés, il existe à côté de cela et plus tard une forte

destruction des hématies avec libération de méthémoglobine (Engel) c'est pourquoi, l'action sur la masse sanguine est beaucoup plus durable, l'hémoglobine libérée étant complètement perdue pour la régénération.

Cette action sur les hématies se présente chez les animaux aussi bien que chez l'homme, plus lentement et d'une façon plus tardive que celle de l'hémoglobine. Au bout de quelques jours on constate :

Une diminution du nombre des hématies ainsi qu'une modification de leur forme : poïkylocytes avec de nombreux micro et macrocytes — schistocytes — globules fantômes et apparition de corpuscules de Heintz.

Dans les cas graves on observe aussi parfois de la méthémoglobinurie. Peu après, apparaissent les formes de régénération : polychromasie — normoblastes — souvent leucocytose marquée.

Action sur le système nerveux. — Son action est directe et sensiblement plus forte que dans l'anilisme.

Elle est indépendante des modifications du sang et apparaît nettement dans les expériences sur les animaux (Filehne, Haldane, Makgil, Mavrogordato) surtout chez ceux qui opposent une grande résistance à une action sur le sang (lapins, souris). Les expériences semblent contredire le relevé des signes nerveux observés chez l'homme, que l'on attribue surtout aux lésions sanguines et à l'anoxemie.

Parmi ces signes :

L'action paralysante du nitrobenzène se place en pre-

mier plan. Elle s'exerce : sur la sensibilité — sur la motilité — sur l'excitabilité des réflexes — sur les centres de la moelle allongée (diminution de la pression sanguine, accélération initiale de la respiration suivie de paralysie).

L'action irritante sur le système nerveux central est beaucoup moins marquée tout au moins dans le premier stade de l'intoxication que dans celle par l'aniline.

Chez les animaux, l'excitation motrice, les crampes avec opisthotonos et l'excitation musculaire directe, raideur et contraction des muscles, s'observent avant l'apparition et au début de la paralysie générale et immédiatement avant la mort surtout dans les cas d'intoxication grave après une absorption rapide et dans de bonnes conditions de fortes doses (Filehni).

Chez l'homme, cette action semble être moins nette, les crampes qui apparaissent dans les cas graves au cours du coma, devant être rattachées en partie au phénomènes d'asphyxie.

Les paresthésies et hypoesthésies sensorielles et sensitives doivent être attribuées à l'atteinte des nerfs périphériques. Malgré la présence dans l'urine du même produit principal d'élimination (paraamidophénol) que l'on trouve aussi dans l'anilisme, le nitrobenzène ne provoque pas manifestement les lésions vésicales qu'engendre l'anilisme. Dans l'intoxication par le nitrobenzène la mort est due à la paralysie du centre respiratoire.

DOSE TOXIQUE

La dose toxique et mortelle pour l'homme est très variable, et diffère selon les modes d'introduction et les conditions d'absorption et de résorption.

Dans les quelques cas que nous avons étudiés, nous avons pu constater combien ces doses étaient variables et combien les accidents sont peu proportionnels à la dose toxique.

Pour un jeune homme de 19 ans, 20 gouttes d'essence de mirbane ont déterminé la mort — il a fallu 100 grammes à une jeune femme pour entraîner une paralysié respiratoire définitive — et 200 grammes n'ont provoqué chez un homme de 48 ans que quelques symptômes sans issue fatale.

Pour les animaux, la dose toxique varie naturellement suivant les diverses espèces : pour le lapin, la dose mortelle est :

par voie gastrique.... 0,6 à 0, 7 grammes par kilo, mortelle en 9 heures.

par la peau ..... 0,5 grammes par kilo, mortelle en 9 heures.

par inhalation ..... 0,5 milligrammes par litre d'air est inoffensif pendant 6 heures, légers signes au bout de 24 heures.

Par introduction sous cutanée faite en 15 endroits différents de 0, 6 grammes par kilo provoque une intoxication grave au bout d'une heure. Si l'injection est faite en un seul endroit, aucun signe n'apparaît au bout de 5 h. (Filehne).

On peut donc admettre que lorsque la résorption est rapide, la dose toxique et mortelle est sensiblement plus petite que ne l'indiquent les expériences sur les animaux.

On estime en générale que les femmes surtout pendant les périodes menstruelles, et les individus jeunes, sont plus susceptibles que les hommes adultes, à l'action du nitrobenzène.

Le fait que la résistance au toxique est plus grande chez les personnes robustes que chez les personnes de santé faible et surtout chez les individus maigres pourrait être dû à la formation dans le tissu graisseux d'un dépôt non nocif du toxique — dépôt dont le rôle ne pourrait toutefois trouver une explication que dans le cas d'une intoxication aiguë.

Les maladies fébriles (grippes, etc...) favoriseraient l'apparition des signes aigus dans l'intoxication (Bachfeld).

L'alcool même absorbé en quantité modérée, augmente considérablement la sensiblité vis-à-vis de l'action toxique du nitrobenzène, et, peut même favoriser l'éclosion d'une forme toxique aiguë. Cependant il est à remarquer que, dans le cas relaté au début de cette étude, le malade alcoolique reconnu n'a pas présenté une résistance particulière au traitement.

On explique l'action de l'alcool, par le fait qu'il « mobilise » brusquement le toxique hors des dépôts relativement peu nocifs présents dans le tissu graisseux et aussi par le fait de la respiration cellulaire augmentée qui accélère la réduction du toxique en phénylhydroxylamine (Lipschitz) qui à son tour intensifierait l'action toxique dans les cas de maladies fébriles.

CHAPITRE III

Etude Clinique

L'action du nitrobenzène est assez lente. Par ingestion même dans les cas mortels, les accidents ne débutent que 15 minutes à 1/2 heure après l'absorption.

La classification de l'intoxication en : formes aiguës, subaiguës, et chroniques se base moins sur l'évolution de l'intoxication que sur la façon dont elle a été déclanchée :

absorption rapide du toxique suivie de signes d'intoxication immédiats.

absorptions répétées de toutes petites quantités. Le tableau clinique ne s'établissant que par sommation des effets (cumulation professionnelle).

LA FORME AIGUE DE L'INTOXICATION

Cliniquement elle se caractérise (du moins dans ses premiers stades) par la méthémoglobinémie.

Le début est brutal, le malade présente de la fatigue, des vertiges, des maux de tête, des vomissements, et de la faiblesse générale. Rapidement s'installe la période d'état de l'intoxication. On est en présence d'une méthémoglobinémie aiguë avec ses deux signes fondamentaux : la cyanose et les signes nerveux.

La cyanose. — Elle se caractérise cliniquement par la coloration de la peau qui est pâle — couleur gris-bleuâtre — prononcée surtout sur les muqueuses visibles : lèvres, nez, oreilles.

Cette coloration se distingue de la cyanose naturelle due à un manque d'oxygène par une nuance tirant davantage sur le gris. C'est la « cyanose ardoisée » ce que Nobecourt et Pichon appelaient « batiochromie ». Le sang lui-même a une couleur sombre, brunâtre allant jusqu'au noir.

Les signes nerveux. — Ils sont dus à l'action paralysante du nitrobenzène et se manifestent précocément d'une façon très marquée. Brutalement le malade présente de la fatigue, des vertiges, des maux de têtes, des vomissements, des bourdonnements d'oreilles, et des paresthésies (sensation de froid et d'engourdissement dans les membres) de la diminution précoce des réflexes, et finalement dans les cas très graves, des pertes de connaissance et un coma profond où la mort survient par paralysie centrale.

Les pupilles contractées au début et réagissant paresseusement à la lumière se dilatent ensuite et ne réagissent plus. Il n'est pas rare de rencontrer même dans les cas dont

l'issue n'est pas mortelle, du trismus — de la rigidité musculaire — des crampes toniques et épileptiformes.

L'examen des autres appareils :

Appareil respiratoire. — La respiration accélérée au début, polypnée avec respiration profonde est suivie d'une phase terminale de bradypnée avec respiration superficielle intermitente, irrégulière qui peut aller jusqu'à la paralysie respiratoire.

L'haleine sent l'odeur d'amandes amères. Mais dans certains cas, les signes respiratoires sont absents et seule la cyanose permet de faire le diagnostic d'intoxication par un poison méthémoglobinisant.

Appareil digestif. — Le malade présente des : nausées, vomissements, des douleurs abdominales, et de la diarrhée.

Appareil circulatoire. — Le pouls est accéléré et précocément faible et petit. La pression sanguine est fortement diminuée. Le cœur est irrégulier.

Appareil urinaire. — Les urines ont une odeur d'amandes amères, elles sont foncées, peu abondandes et contiennent un peu d'albumine et des porphyrines.

L'évolution de cette intoxication aiguë peut se faire vers la mort qui survient dans le coma le plus profond par paralysie centrale. La guérison — si le sujet a été précocément soustrait à l'action du toxique et traité énergiquement — peut être obtenue.

Dans ces cas de guérison la régression des symptômes prend beaucoup plus de temps que dans l'anilisme aigu

« Différence caractéristique entre les deux intoxications » (Brat).

La conscience et la respiration reviennent en général dans les premières 24 heures. Le pouls et la respiration s'améliorent rapidement mais par contre, la cyanose et les troubles nerveux persistent souvent plus longtemps (une semaine et plus) et celà, même dans les cas peu graves.

Les complications ne sont pas rares. Généralement il se développe un ictère pleïochromique plus ou moins prononcé et une anémie secondaire.

L'ictère : ictère pleïochromique par action destructive des hématies par le toxique, qui libère dans le courant sanguin de l'hémoglobine et de la méthémogrobine. C'est un ictère assez intense surtout au troisième jour de son apparition, il s'accompagne d'une grosse rate comme dans les ictères hémolytiques.

Les urines sont très foncées et ont une odeur d'amandes amères. On y retrouve parfois les pigments de méthémoglobine et de l'urobiline.

Les selles ne sont pas décolorées.

L'évolution est rapide, à partir du quatrième jour, l'intensité de l'ictère décroît ainsi que le volume de la rate, et, en une semaine, il ne persiste qu'une teinte jaune très pâle due surtout à l'anémie.

L'anémie. - Elle se développe généralement dès le deuxième ou le troisième jour qui suit l'intoxication. Elle est marquée par une forte diminution de l'hémoglobine et du nombre des hématies. Suivant la gravité de l'intoxication le

nombre des hématies peut descendre en quatre ou six jours à la moitié de la normale et même beaucoup plus bas (1 million) avec une diminution de la teneur en hémoglobine jusqu'à 30 à 40 %.

Le microscope met en relief l'apparition de : poïkilocytes — anisocytes, hématies polychromasiques, et très rapidement aussi de normoblastes et de mégaloblastes. Cela avec l'évolution transitoire de l'index colorimétrique constitue une formule sanguine analogue à celle de l'anémie pernicieuse, de laquelle toutefois elle se différencie par la coexistance d'une polynucléose caractéristique d'une anémie secondaire.

L'acmé de l'anémie est en général dépassé à la fin de la première ou de la deuxième semaine, de sorte que, l'index colorimétrique étant normal ou le plus souvent diminué, le nombre des hématies et la teneur en hémoglobine commence d'abord à augmenter rapidement puis plus lentement A ce moment la leucocytose est en régression et les formes de régénération des hématies deviennent plus rares. Dans certains cas graves, le retour aux conditions normales de la formule sanguine demande plusieurs semaines. De même les signes nerveux qu'il faut attribuer en partie à l'anémie persistent souvent encore pendant quelques temps.

Les formes cliniques peuvent être : suraiguës, subaigus et chroniques.

Les formes suraiguës bien que rares existent. On peut les rencontrer :

Lors d'une rupture d'un appareillage au cours de la fabrication du nitrobenzène;

Lors d'une fuite au cours de nettoyage des appareils;

Lors d'une intoxication massive et répétée chez des sujets particulièrement sensibles.

Dans ces formes suraiguës un coma très profond apparaît d'emblée, sans signe de localisation, tout juste peut on noter une diminution des réflexes et une mydriase. Le sujet est cyanosé, son haleine dégage une forte odeur d'amandes amères, L'analyse du sang confirme le diagnostic par la présence de méthémoglobine constatée au spectroscope.

L'évolution se fait soit vers la guérison si le malade est vu à temps, soit vers la mort.

Les formes subaiguës sont beaucoup plus fréquentes et peuvent être étudiées en même temps que les formes chroniques.

LES FORMES CHRONIQUES DE L'INTOXICATION

Elles sont provoquées par absorptions répétées de petites doses de toxique et elles se traduisent :

Dans les cas les plus légers par la pâleur due à une faible anémie et accompagnée généralement d'une coloration légèrement subictérique des sclérotiques. Cette pâleur caractéristique pour la plupart des ouvriers manipulant le nitrobenzène permet de les distinguer facilement des ouvriers de l'aniline. L'anémie domine nettement le cadre clinique; dans la règle, il n'y a pas de méthémoglobinémie où lorsqu'elle est présente, elle disparaît rapidement après la cessation du travail.

Dans les cas d'anémie modérée, la diminution du nombre des hématies et de la teneur en hémoglobine est faible souvent beaucoup plus petite que ne le laisse supposer la pâleur de la peau, l'index colorimétrique est normal ou diminué. La formule sanguine est a peine changée morphologiquement.

Dans les cas graves, l'examen du sang met en relief des altérations analogues à celles rencontrées dans la forme aiguë : présence plus ou moins nette de formes de régénération des hématies — pas de leucocytose marquée.

La tuméfaction de la rate existe mais est peu marquée.

Les troubles nerveux (fatigue, maux de tête, etc...) le manque d'appétit et le plus rarement l'envie de vomir sont fréquents même dans les cas les plus légers.

La guérison complète dans les cas graves nécessite plusieurs semaines.

L'urine peut éventuellement présenter dans les premiers jours seulement une légère nuance sombre et contenir du paramidophénol.

On décè le fréquemment et pendant longtemps la présence d'urobiline. « Comme dans les intoxications par d'autres nitrodérivés aromatiques des troubles cutanés peuvent survenir sous forme d'éruption pustuleuse : des nodules ou d'eczémas humides avec rougeur et tuméfaction ». (Pohl). Leur guérison ne s'obtient que si l'on soustrait le malade à l'action du toxique.

CHAPITRE IV

Diagnostic de l'intoxication par le nitrobenzene

Dans ces différents cas d'intoxication qui ne sont pas toujours évidents, la discussion du diagnostic s'impose.

Dans les cas d'une intoxication professionnelle, le diagnostic, est le plus souvent facile car, on possède la notion du toxique mis en jeu. On fera le diagnostic en voyant un malade qui présente une cyanose ardoisée des extrêmités, le plus souvent, associée à une dyspnée, il y a aussi une haleine à odeur d'amandes amères et des vomissements.

Il est cependant des cas où les signes cliniques ne sont pas aussi nets, il faudra alors rechercher la cyanose afin de déceler prématurément une intoxication par un poison méthémoglobinisant, Ce diagnostic sera confirmé par les signes de laboratoire : hématologie, spectrographie, analyse d'urines, examens toxicologiques.

Dans certains cas on se trouve en présence d'un malade précomateux et dans l'impossibilité de donner la moindre

indication sur l'origine de l'intoxication. Il faudra alors éliminer les causes cardiaques et pulmonaires pouvant provoquer ce coma, et penser à un suicide ou à une intoxication possible par un poison méthémoglobinisant. Parmi ces poisons, les plus importants sont : l'aniline, les chlorates, les nitrites.

L'aniline — responsable des trois quarts des cas d'intoxication. En faveur d'une intoxication par l'aniline il existe au début de l'intoxication un état d'euphorie qui n'existe pas dans une intoxication par l'essence de mirbane. Les signes cliniques sont identiques : cyanose ardoisée des extrêmités — troubles respiratoires. — Mais dans les cas de guérison, les sujets ayant eu une intoxication par l'aniline recouvrent rapidement la santé car son élimination est rapide étant oxydée très vite dans l'organisme. Alors que les sujets intoxiqués par le nitrobenzène ont une convalescence très longue avec fatigue persistante, anémie et ictère hémolytique, parce que le nitrobenzène est réduit très lentement dans l'organisme en un corps intermédiaire semblable à celui résultant de l'oxydation de l'aniline : la phénylhydroxylamine qui serait responsable de la formation de methémoglobine.

$C_6H_5\text{-}NO^2$ ⇝ $C_6H_5\text{-}NHOH$ ⇜ $C_6H_5\text{-}NH_5$
nitrobenzène phénylhydroxylamine aniline

Les chlorates — Qui sont des formateurs directs de méthémoglobine dans le sang mais après un temps de latence assez long.

Le sang ne prend pas une teinte brune comme chez les intoxiqués du nitrobenzène ou de l'aniline mais une teinte

vert foncé témoignant de la formation d'un pigment verdohémochromogène réalisé aux dépens de la désintrégration de l'hémoglobine par les chlorates. En outre, il existe chez les sujets intoxiqués par les chlorates une complication très particulière : ils sont exposés à des thromboses des vaisseaux urinaires par l'hémoglobine libérée.

Les nitrites. — La communication faite à l'Académie de Médecine par Messieurs les Professeurs Tapie, Caujolle, L. Morel, Andrieu et Blanc le 23 mars 1943 montre l'efficacité de la thérapeutique méthémoglobinisante dans un cas d'intoxication collective par le nitrite de sodium.

Au cours des intoxications non mortelles on trouve très souvent de la méthémoglobine dans le sang. Au cours des intoxications mortelles le sang ne contient pas de méthémoglobine mais un pigment rouge appelé hémoglobine biazoté dont la formule est HbNO. Ce pigment qui apparaît vers le deuxième jour qui suit le décès se retransforme petit à petit sur le cadavre en méthémoglobine qui se réduit immédiatement et spontanément à l'air.

Ceci explique l'absence de méthémoglobine au cours de ces intoxications par les nitrites, aussi bien dans les examens sur le sujet encore en vie que sur le sujet mort.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

On ne trouve pas de lésions caractéristiques mais on observe une congestion veineuse généralisée. Les muqueuses de l'estomac, du duodénum, de l'oesophage sont le siège de taches ecchymotiques. Les organes dégagent une odeur

d'amandes amères ainsi que les urines qui ont un aspect noirâtre.

Seul le sang est caractéristique : il est fluide en raison du manque d'hématose, brun très foncé, presque noirâtre, et l'odeur d'amandes amères y est souvent perceptible,

Il est exceptionnel de constater après 24 heures, la présence du spectre de la méthémoglobine dans le sang car elle se réduit très rapidement après la mort.

SIGNES DE LABORATOIRE

A) *Hématologie* : Au bout de quelques jours (trois jours environ) on constate :

Une dimunition du nombre des hématies ainsi qu'une modification de leur forme.

Poïkilocytes avec de nombreux micro et macrocytes, schistocytes, globules fantômes et apparition de corpuscules de Heintz. Peu après apparaissent les formes de régénération : polichromasie, normoblastes, et souvent une leucocytose très marquée.

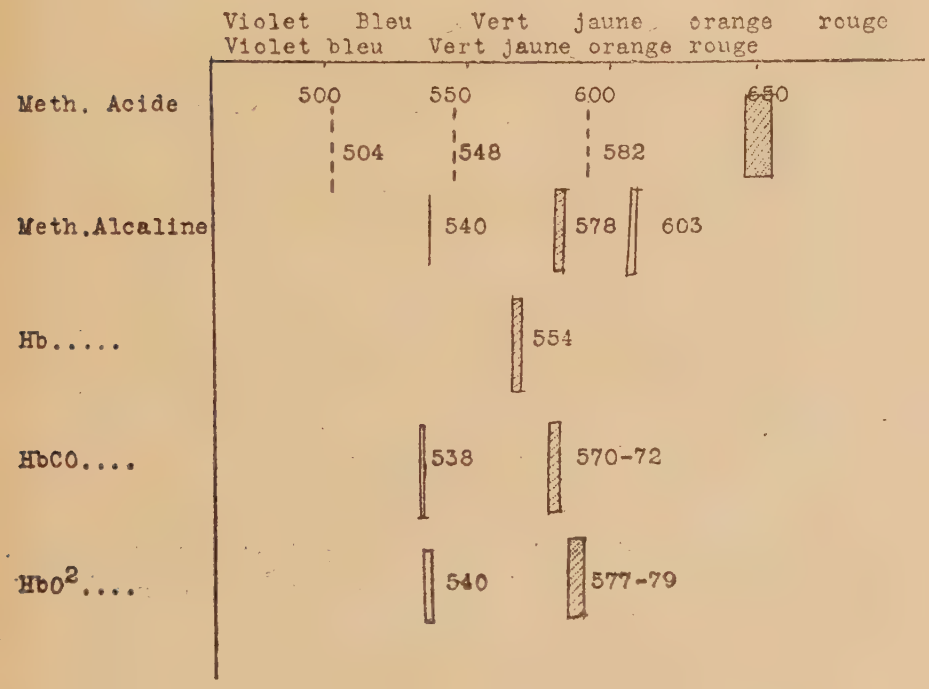
B) *Spectrographie* : la méthémoglobine dans le sang a un spectre particulier.

En milieu neutre ou faiblement acide de pH = 6 la solution de méthémoglobine est brune. Le spectre a 4 bandes dont l'une dans le rouge.

En milieu progressivement alcalin, les solutions de méthémoglobine virent au rouge et leurs spectres présentent

trois bandes dont deux analogues à celle de l'oxyhémoglobine, la troisième étant située dans l'orange.

Le schéma suivant montre l'emplacement de ces bandes dans le spectre solaire :



C) *Examen des urines.* — L'élimination du nitrobenzène se fait en grande partie par les poumons mais également aussi par les urines à l'état d'acide paraaminophényl sulfurique.

L'urine présente une odeur prononcée d'essence d'amandes amères. Elle contient parfois d'une façon transitoire de petites quantités d'albumine, et, elle a une coloration sombre (due aux produits de transformation libérés par oxydation du paraaminophénol), surtout dans les premiers jours de l'intoxication. Cette coloration fonce encore plus à la surface par exposition à l'air (comme dans l'intoxication par l'aniline).

L'urine ne réduit pas directement le sulfate de cuivre en solution alcaline mais seulement après ébullition préalable avec de l'acide chlorhydrique qui sépare l'acide glycuronique conjugué à l'amidophénol, et, que l'on peut déceler par réduction et par son pouvoir lévogyre.

L'élimination dure jusqu'à deux semaines. L'hémoglobine (méthémoglobine) passe dans l'urine comme telle, elle peut dans les cas très grave y être décélée dès les premiers jours : soit au spectroscope, soit par réaction chimique, soit même au microscope.

L'urobiline et l'urobilinogène et parfois l'hématoporphyrine sont décelables dans la règle encore pendant longtemps.

DEPISTAGE LOCAL DU NITROBENZENE

Pour contrôler si dans les locaux des industries chimiques travaillant le nitrobenzène l'atmosphère n'est pas souillée

par des vapeurs toxiques, on devra faire le dosage du nitrobenzène dans l'atmosphère. Pour cela, on fait passer à une vitesse modérée de grosses quantités d'air à analyser (au moins 100 litres et même 1.000 litres) à travers des tubes d'absorption remplis de substances absorbantes (charbons activés).

Le nitrobenzène absorbé dans les tubes d'absorption est extrait en faisant agir l'éther (extraction répété avec de petites quantités d'éther ou mieux encore avec des appareils d'extraction). Puis on fait évaporer l'éther et on réduit le résidu en aniline au moyen de poudre de zinc et acide chlorhydrique étendu.

On met en liberté l'aniline de la solution acqueuse de chlorhydrate d'aniline par addition de lessive de soude ou de potasse jusqu'à réaction faiblement alcaline.

Distiller l'aniline dans un petit appareil jusqu'à obtention de deux ou trois cc de liquide (lors de la présence simultanée d'aniline le nitrobenzène doit être isolé de l'extrait par distillation plus longue avec de la vapeur d'eau en solution acide et la réaction doit être faite sur le distillat).

L'aniline est facilement décelée dans la distillation par la coloration violette qu elle donne avec une solution de chlorure de chaux. La détermination quantitative se fait par gravimétrie après transformation en tibromaniline au moyen d'eau de brome.

CHAPITRE V

Thérapeutique de l'intoxication

Le traitement doit être précoce, dès l'apparition des premiers symptômes et particulièrement de la cyanose.

Le traitement d'urgence, si le toxique a été ingéré, consiste à le faire éliminer par des vomitifs, purgatifs et un lavement évacuateur.

Dans le traitement de fond, il faut surtout lutter contre l'anoxémie créée par la disparition d'une proportion plus ou moins importante du transporteur d'oxygène que constitue l'hémoglobine. Pour cela on fera respirer le malade dans une atmosphère enrichie en oxygène ou en carbogène.

Pour éliminer le poison formé dans le sang, on pratiquera une saignée abondante, puis on fera une transfusion pour éviter les conséquences qui pourraient donner une anémie.

Pour éviter le collapsus il faudra administrer des toni-cardiaques : solucamphre, caféine, coramine.

Au cours de l'évolution on traitera l'anémie par les médicaments appropriés : extraits de foie de veau, protoxalate de fer.

Depuis quelques années, on a constaté que certains corps appartenant au groupe des composés oxydoréducteurs transporteurs d'N et des hyperthermisants ont en général pour effet d'augmenter non seulement la température, mais encore la consommation d'oxygène, et se montrent efficaces dans le traitement de la méthémoglobinémie. Parmi ces corps, on signalera le bleu de méthylène qui est lui même méthémoglobinisant à dose élevée.

Hauschild a bien démontré qu'« in vitro » il transforme rapidement la méthémoglobine en hémoglobine, il en est de même « in vivo » chez le rat et le lapin, et d'après Hauschild des effets encore plus nets sont obtenus avec une matière colorante thyazinique : la thionine (le bleu de méthylène est une thionine tétraméthylée). Wendel donne la préférence au bleu de méthylène.

Walterskirchen a obtenu un succès extrêmement remarquable au moyen de bleu de méthylène dans un cas d'intoxication par l'essence de mirbane.

Nous mêmes avons pu juger de l'efficacité de cette thérapeuthique dans le cas relaté au début de cette étude.

Ces constatations donnent un nouvel intérêt aux autres emplois de ces transporteurs d'oxygène dans le traitement des anoxémies. On signale en effet, que Stiermer a obtenu un résultat remarquable dans un cas de cardiopathie où sous l'influence de la thionine, la dyspnée et les phénomènes d'insuffisance circulatoire disparurent. S. Wolff a vu également la cyanose disparaître chez six enfants atteints de pneumonie.

On sait enfin que le bleu de méthylène a été préconisé par M. Loeper dans la broncho-pneumonie grippale.

Les doses indiquées par Savy pour le bleu de méthylène et l'hyposulfite de soude dans les cas d'intoxications aiguës par les cyanures ou par l'oxyde de carbone sont : 50 cc. à 1 % en injection intra-veineuse.

CHAPITRE VI

Prophylaxie

HYGIENE DES LOCAUX

Dans les industries, il importe avant tout de garantir les ouvriers de tout contact direct ou de toute souillure avec le produit, ainsi que d'éviter la formation et la propagation des vapeurs toxiques. Il faudra donc prévoir et n'utiliser que des appareils fermés pour la préparation et l'utilisation ultérieure et le transport du produit.

Le transport ainsi que la vidange des récipients s'effectuera à travers des conduites fermées, soit à l'aide d'air comprimé ou d'un système d'aspiration.

L'air aspiré ou déplacé sera dirigé à sa sortie soit au dehors, soit dans des cheminées.

On évitera le dégagement de vapeurs contenant du nitrobenzène et des gaz nitreux en n'utilisant que des appareils nitreurs de distillation ou de lavage munis de tuyaux d'évacuation allant par dessus le toit ou reliés à un dispositif d'aspiration.

On surveillera attentivement la nitration et surtout le maintien de la température adéquate (brassage au cours des réactions violentes) pour éviter le dégagement de vapeurs et de gaz nitreux ainsi que le risque d'explosion.

Dès la construction des locaux de travail, il faudra prévoir une bonne ventilation et l'aération naturelle : les salles de travail seront hautes pourvues de fenêtres et de lanternaux et d'autres ouvertures de ventilation rationnellement disposées.

Il faudra autant que possible éviter l'aménagement dans les salles de plates-formes de travail qui réduisent la hauteur du plafond. Si elles ont été prévues elles ne devront gêner la libre circulation de l'air ni par leur trop grande surface, ni par leur accotement contre les parois. En aucuns cas elles ne devront être construites au-dessus des appareils nitreurs et de distillation.

L'aération naturelle, notamment pendant la saison chaude, et dans certaines circonstances, devra être complétée par une aération artificielle.

Le plancher imperméable, si possible uni et incliné vers des rigoles d'écoulement, ne doit comporter ni de l'asphalte, ni des mélanges au goudron parce que ceux-ci absorbent et accumulent le nitrobenzène.

Les parois doivent être peintes à la chaux ou d'enduits lavables. Les locaux seront tenus dans un état de propreté rigoureuse, le plancher recouvert de sciure mouillée qui sera ensuite balayée puis brûlée.

HYGIENE INDIVIDUELLE

L'ouvrier devra avoir des vêtements de travail appropriés qui seront souvent changés afin de ne pas être trop imprégnés par le produit toxique. Il devra porter des gants qui seront fréquemment changés et nettoyés.

Les ouvriers devront être instruits sur les propriétés toxiques des produits manipulés, sur la nécessité de changer de vêtements de travail, lorsque ceux-ci sont éventuellement fortement salis, sur le risque particulier qu'entraîne l'absorption de boissons alcooliques, etc... Des pancartes suspendues dans les salles rappelleront aux ouvriers tous ces dangers.

Il sera prévu au voisinage de l'atelier des bains douches des vestiaires et des réfectoires.

SURVEILLANCE DU PERSONNEL

Un service médical fera une visite à l'embauche et des visites périodiques opportunes dans le but d'éloigner en temps utile du travail, tous les ouvriers présentant des signes d'intoxication chronique (en particulier ictère et anémie).

CHAPITRE VII

Législation actuelle

La loi oblige à prendre certaines mesures concernant l'emploi des femmes et des jeunes ouvriers.

Jusqu'à 18 ans seront exclus les enfants, les femmes et les jeunes gens, des ateliers où se manipule le nitrobenzène Elle donne des instructions relatives à l'hygiène des locaux, à l'hygiène individuelle, aux visites d'embauche, aux visites périodiques mensuelles. La déclaration des cas d'intoxication est obligatoire ainsi que la réparation avec un délai de responsabilité d'un an, sauf les Dermites, conformément à la loi du 29 octobre 1919 (*Journal Officiel du 14 décembre 1938*).

Sons réparés : les manifestations sanguines, hépatiques les accidents aigus, les dermatites, dans la fabrication ou l'emploi de dérivés nitrés de benzène, dans l'industrie chimique et des matière colorantes.

Les emplois du nitrobenzène dans la parfumerie comme

insecticide et antiputride. Enfin, dans les fabrications des explosifs.

Les cas d'intoxications réparées seront résumés dans un tableau que l'on trouvera à la fin de ce chapitre.

Pour ce qui est des cas d'intoxication accidentelles par les produits contenant du nitrobenzène et que le public utilise couramment, aucune loi ni aucune règlementation n'interviennent.

Les fabricants peuvent ainsi livrer dans le commerce des savonnettes, des parfums, des pommades, des produits d'entretien, contenant du nitrobenzène, sans que rien les en empêche, et ces produits, par leur usage répété, peuvent provoquer des cas d'intoxication parfois mortelle.

En 1935 on interdit en Allemagne l'emploi du nitrobenzène dans la parfumerie.

En France, la Professeur R. Fabre est intervenu dernièrement auprès du Ministre de la Santé pour lui exprimer le vœu de voir s'établir une règlementation relative à l'utilisation de l'essence de mirbane. Il lui a rappelé que le Conseil Supérieur d Hygiène Publique de France en sa séance du 11 avril 1910 avait déjà approuvé les conclusions apportées par le Professeur Pouchet dans son rapport sur l emploi du nitrobenzène, conclusions illustrées par de nombreux cas d'intoxications.

La Section d'Hygiène Industrielle et Médecine du Travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France en 1943, a étudié les dangers du nitrobenzène.

En 1944, le Conseil Supérieur a de nouveau revu cette

question après le vœu du Conseil Départemental d'Hygiène du Rhône tendant à ce que l'emploi du nitrobenzène comme dissolvant des peintures, vernis, enduits et excipients des mélanges insecticides soit interdit. Et Monsieur le Professeur Duvoir dans son rapport du 1er juillet 1944 sur cettes question proposait ces conclusions au Conseil Supérieur :

« La Section d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France propose d'émettre et de transmettre au Ministère du Travail, un vœu tendant à l'interdiction de l'emploi du nitrobenzène comme excipient et dissolvant des peintures, vernis et enduits.

Elle propose également à Monsieur le Ministre de la Santé l'interdiction du nitrobenzène comme parfum soit dans la pâtisserie, les liqueurs, etc... soit dans les savons ou substituts de savons, les articles de toilette et les cirages et comme antiparasitaires et insecticides. »

TABLEAU RESUMANT

LES CAS D'INTOXICATION REPARES

Maladies engendrées par les dérivés nitrés et chloronitrés des carbures benzéniques.	Travaux industriels susceptibles de provoquer l'intoxication des ouvriers par ces dérivés
1) Manifestations sanguines. Cyanose Anémie Subictère	1) Fabrication ou emploi des dérivés nitrés du benzène dans l'Industrie Chimique et des matières colorantes.
2) Manifestations hépatiques. Ictère toxique.	2) Emploi du nitrobenzène dans la parfumerie.
3) Accidents aigüs Convulsions Coma	3) Emploi du nitrobenzène comme insecticide et antipudride.
4) Dermatites	4) Emploi des dérivés nitrés du benzène pour la fabrication d'explosifs.

CONCLUSIONS

Parmi les formes cliniques de l'intoxication par les nitrobenzène la forme « accidentelle » par ingestion demeure sinon la plus fréquente du moins la plus probante et aussi la plus dangereuse.

Le composé « nitrobenzénique » le plus souvent en cause est sans contredit l'essence de mirbane « commerciale » ingérée par inadvertance. Parfois, cependant, la substance toxique n'agit qu'à la faveur d'inhalition prolongée d'émanations toxiques et par contact cutané.

Dans le cas d'ingestion « accidentelle » les signes d intoxication aiguë se manifestent très rapidement.

Ils consistent en signes d'intolérance, d'irritation ou de méiopragie du système nerveux, d'altération dans la capacité respiratoire du sang.

Ils se traduisent cliniquement : par des nausées et des vomissements, des crampes douloureuses, des vertiges, une perte de connaissance bientôt suivie d'un coma avec rapide cyanose fébrile. Une forte dyspnée, véritable polypnée accompagnée de tachycardie, de chute de la tension artérielle, et de réaction fébrile, complètent ce tableau auquel

l'odeur aromatique caractéristique, la cyanose du visage et des extrémités avec la teinte grise ardoisée des téguments donnent sa véritable signification.

Les commémoratifs : la connaissance de l'activité professionnelle du sujet, l'odeur révélatrice des vomissements et des urines, permettent en général de faire un diagnostic rapide, condition essentielle d'une thérapeutique salutaire.

Dans les cas observés plus tardivement l'examen spectroscopique du sang et des urines, la recherche de la méthémoglobine, les modifications caractéristiques de la formule sanguine pourraient donner des indications précieuses.

Toutefois, on ne saurait se dissimuler qu'en réalité il s'agit en l'espèce d'un *diagnostic d'urgence* qui seul permet de sauver la vie du sujet.

Il est en effet nécessaire d'opposer à ces formes d'intoxication « accidentelles » de pronostic grave, une véritable thérapeutique d'urgence dont le rôle peut être ainsi schématisé :

1° Soustraire à l'organisme une partie importante du toxique (Saignées, lavages intestinaux).

2° S'opposer à la constitution de la méthémoglobine et s'efforcer de rompre cette combinaison anoxémique (réducteurs).

3° Lutter contre l'asthénie cardiovasculair (cardiotoniques).

4° Rénover le sang circulant.

Les médicaments dont l'action parait la plus efficace en la matière demeurent à notre avis :

1° Le bleu de méthylène en solution à 1 % injecté par voie intra-veineuse à la dose de 20 cc (injection à répéter).

2° L'hyposulfite de soude en solution à 25 % à la dose de 20 à 40 cc en injection intraveineuse.

3° Le camphre et les dérivés.

4° Les transfusions sanguines de moyen volume.

BIBLIOGRAPHIE

BADERMAN. — Composés aromatiques nitrés au point de vue hygiène industrielle.
(Zgeschies und sprengstoffivess 25. (6) 237-240 1930*)*.

BARTHE. — Traité de Toxicologie : Nitrobenzène.

CHAMBON. — Annales de Médecine Légale, juin 1944.

CORDONNE et VALLÉE. — Un cas d'intoxication par l'essence de mirbane. *(Société des Médecins du Nord,* décembre 1923, *Annales d'hygiène pratique, industrielle et sociale).*

DUVOIR. — Dérivés nitrés et aminés des Hydrocarbures. *Institut de Médecine du Travail de Paris.* 8-3-1941.

DUVOIR et DEROBERT. — Oxydoréduction et toxiques industriels. *(Archives Maladies Professionnelles* 1943, p. 125*)* n° 516.

DUVOIR et POLLET. — L'intolérance en pathologie professionnelle.

ENGEL. — Nitrobenzène, B.I.T. Tome II, page 587.

ESCALLON. — Intoxication par le nitrobenzène. *(Office International d'Hygiène Publique* 1917, Tome I, page 668.

FABRE. — Leçons de toxicologie : Nitrobenzène, tome V, page 53.

FEIL A. — Maladies et intoxications professionnelles dans les différents pays. *(Presse Médicale* n° 9, année 1939, pages 168-169*)*.

HEINS DE BALZAC. — Nitrobenzène Professionnel. *(Hygiène et Industrie.* Fascicule 1, 1934, pages 44-47*)*.

JUNG. — Sur la formation de la Méthémoglobine, cycle nitrobenzène phénylhydroxylamine. (*Archives exp. path. Pharm.* 1940, 195-206-217).

Kunz. — Étude sur la formation de la Méthémoglobine (*Arch. exp. de pharmacie* 1942, 199-502-20).

Leclerc et Vallée. — Intoxication par l'essence de mirbane (*VII*me *Congrès de Médecine Légale* 1922).

Morhardt Pe. — Poisons et médicaments méthémoglobinisants, le traitement de la méthémoglobinémie et de certaines anoxémies.
(*Presse Médicale* 1942, nº 30, page 346).

Pollet et Griffon. — « Un curieux cas d'intoxication par le nitrobenzène » (*Annales de Médecine Légale de France*, février 1945).

Polonoski. — Traîté de chimie Médicale.

Shakter. — La Pédiatrie pratique 1945.

Temming. — Phénomènes d'intoxication provoqués chez les nourrissons par les marques colorées du linge. (*Office International d'Hygiène Publique*).

Vibert. — Traité de Toxicologie : Nitrobenzène.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 23

CHAPITRE PREMIER

Exposé des observations cliniques

A) Observation inédite de MM. BOUNHOURE et MONNIER 29

B) Observations résumées colligées dans la littérature spécialisée 38

CHAPITRE II.

Toxicologie du nitrobenzène

Constitution chimique 45
Modes de préparation 47
Usages industriels et commerciaux 48
Sources de l'intoxication 51
Fréquence de l'intoxication 52

Etude pathogénique.

Voies de pénétration 53
Ation toxique 55
Dose toxique 63

CHAPITRE III.

Etude clinique.

Forme aiguë de l'intoxication 65
Forme chronique de l'intoxication 70

Pages

CHAPITRE IV.

Diagnostic de l'intoxication.

Signes cliniques 73
Anatomie pathologique 75
Signes de laboratoire : Hématologie..... 76
Spectrographie 76
Urines 78
Dépistage local du nitrobenzène..... 78

CHAPITRE V.

Thérapeutique de l'intoxication 81

CHAPITRE VI.

Prophylaxie.

Hygiène des locaux 85
Hygiène individuelle 87
Surveillance du personnel 87

CHAPITRE VII.

Législation actuelle 89

CONCLUSION 93

BIBLIOGRAPHIE 97

Toulouse. Les Frères DOULADOURE, maîtres-imprimeurs, rue Saint-Rome, 39. - 3903